

⑤

Int. Cl.:

A 61 k, 9/04

2

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



⑥

Deutsche Kl.: 30 h, 9/03

⑩

# Offenlegungsschrift 1965 584

⑪

Aktenzeichen: P 19 65 584.6

⑫

Anmeldetag: 30. Dezember 1969

⑬

Offenlegungstag: 23. Juli 1970

⑭

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum: 31. Dezember 1968

⑰

Land: Frankreich

⑱

Aktenzeichen: 182544

②

Bezeichnung: Kunststoffkapseln und Verfahren zu deren Herstellung

③

Zusatz zu: —

④

Ausscheidung aus: —

⑤

Anmelder: Société d'Etudes, de Recherches et d'Applications  
Scientifiques et Médicales (E. R. A. S. M. E.), Paris;  
Claude, René, Sevres, Hauts de Seine (Frankreich)

Vertreter: Jackisch, Dipl.-Ing. Walter, Patentanwalt, 7000 Stuttgart

⑥

Als Erfinder benannt: Claude, René, Sevres, Hauts de Seine (Frankreich)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 1965 584

Anmelderin: Société d'Etudes, de Recherches et  
d'Applications Scientifiques et Médicales

Kunststoffkapseln und Verfahren zu  
deren Herstellung

Die Erfindung betrifft neue Kapseln oder Packungen, insbesondere für Medikamente, aus thermoplastischen Kunststoffen und Verfahren zu deren Herstellung.

Seit vielen Jahren werden zum Einpacken von Medikamenten Gelatinekapseln verwendet. Vor kurzem wurde vorgeschlagen, die Gelatine durch bestimmte polymere Stoffe, wie Hydroxyalkylcellulosen zu ersetzen. Die Technik der Herstellungsverfahren für solche Kapseln ist in allen Fällen ähnlich. Eine Matrizenform der Kapsel wird in eine entsprechende Lösung des Polymerisats (Gelatine oder Hydroxyalkylcellulose) eingetaucht und wieder herausgezogen, wobei auf der Form eine im wesentlichen gleichmässige Schicht entsteht, die nach dem Trocknen ein selbsttragendes Häutchen bildet, das die Form der gewünschten Kapsel aufweist.

Es ist auch bekannt, Tabletten herzustellen, die mit einem Häutchen überzogen sind, das mindestens eine polymere Masse enthält. Dieser Überzug wird durch Imprägnieren der Tabletten oder der Pulver gebildet, wobei eine Lösung oder Dispersion des Polymerisates verwendet und das mit der Masse überzogene Produkt getrocknet wird.

Diese bekannten Verfahren, die auf nassem Wege arbeiten, weisen erhebliche Nachteile auf.

Es wurde bereits vorgeschlagen, Fäden oder Packungen für medizinische Zwecke durchplastische Umwandlung von Polyvinylalkohol herzustellen. Die herkömmlichen Umwandlungsverfahren, die zum Modifizieren von Polyvinylalkohol verwendet wurden, führten aber zu wenig oder nicht löslichen Produkten, die

spröde und zerbrechlich und dadurch für Kapseln ungeeignet waren.

Aufgabe der Erfindung ist, ein Verfahren zur Herstellung von Medizinalkapseln zu schaffen, bei dem die dem Nassverfahren anhaftenden Nachteile überwunden sind und mit dem auf einem industriell interessanten Weg Kapseln und allgemein selbsttragende Packungen erhalten werden, die mit den von ihnen umhüllten Medikamenten eingenommen werden und sich im Körper des Patienten auflösen oder zerfallen und die Wirkstoffe freigeben.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist zunächst dadurch gekennzeichnet, dass ein thermoplastisches Material ausgesucht wird, das durch einen Schmelzprozess zur industriellen Herstellung von Kapseln und selbsttragenden Packungen geeignet ist. Ein solches Material muss ganz bestimmte Eigenschaften aufweisen, nämlich es muss therapeutisch einwandfrei und für pharmazeutische Zwecke brauchbar sein, es muss bei den im Verdauungstrakt herrschenden Bedingungen löslich oder spaltbar sein und ferner muss es in industriell interessanten Verfahren bearbeitbar sein, damit eine sehr grosse Ausbeute an Kapseln und Packungen in wirtschaftlicher Weise erzielt werden kann.

Ein weiteres Merkmal des erfindungsgemässen Verfahrens besteht insbesondere darin, dass in Abwesenheit von Lösungsmittel gearbeitet wird. Das Ausgangsmaterial wird in dem Moment, in dem es in seine endgültige Form gebracht wird, geschmolzen, wobei der Schmelzvorgang auf dem Gesamtkomplex oder auf einen Teil der Kapsel bzw. der selbsttragenden Packung erfolgt.

Die erfindungsgemässe Kapsel, Packung oder der Überzug für Medikamente wird zusammen mit den Medikamenten eingenommen

009830/1808

BAD ORIGINAL

und ist dadurch gekennzeichnet, dass sie aus mindestens einer thermoplastischen Verbindung besteht, die als Packung formbar ist und sich im physiologischen Milieu auflöst, spaltet oder darin porös wird. Hierfür eignen sich die Mischpolymerisate des Vinylpyrrolidon und Vinylacetat; Polyacrylsäure; die Polymethacrylate und die Mischpolymerisate der Methacrylate; Polyoxyäthylen mit Molekulargewichten von 600 000 bis 4 000 000; Hydroxypropylcellulose; und Polyvinylalkohol mit einer Esterzahl über 200.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der Kapsel oder Packung ist dadurch gekennzeichnet, dass das Ausgangsprodukt in geschmolzenem Zustand durch Spritzen, Giessen bzw. Formguss, Warmverformung oder Ablagern von Pulver auf einen entsprechenden Dorn oder Schmelzen geformt wird.

Die für die erfindungsgemässen Kapseln verwendeten Verbindungen müssen thermoplastisch und dürfen nicht toxisch sein, und sie müssen in Verdauungsmedien löslich oder spaltbar sein. Ausser diesen Grundbedingungen ist es erforderlich, dass das Ausgangsmaterial die Umwandlungsprozesse verträgt und diesen gegenüber unempfindlich ist, beim Schmelzen unverändert bleibt und sich auf industrieller Basis verarbeiten lässt. Im Rahmen der Erfindung wurden Stoffe gefunden, die sich allein, miteinander vermischt oder unter Zugabe von verschiedenen an sich bekannten Additiven, wie Weichmachern, Antioxydationsmitteln, Gleitmittel u.dgl., für die gewünschten Zwecke eignen.

Zu diesen Produkten gehören die Mischpolymerisate von Vinylpyrrolidon und Vinylacetat, wobei die erfindungsgemäss bevorzugte Verbindung das Mischpolymerisat ist, das ein Verhältnis Vinylpyrrolidon/Vinylacetat von 60/40, eine Dichte von etwa 1,27 und einen Schmelzpunkt von etwa 165° C aufweist. Diese Mischpolymerisate sind in einem sehr weiten pH-Bereich wasserlöslich. Sie werden vorwiegend mit Weichmachern ver-

wendet, wie beispielsweise mit Dioctylphthalat, Glycerin, Sorbitol und Antiklebmittel, wie Stearylamid, Ölsäureamid, Calciumstearat und dergleichen sowie die klassischen Antioxydationsmittel. Sie können allein oder mit anderen Kunststoffverbindungen vermischt verwendet werden, insbesondere mit Polyvinylalkoholen, die eine Esterzahl über 200 haben, und Polyacrylsäure oder auch mit anderen verträglichen Kunststoffen, wie Polyacetat der Cellulose. Die Mischpolymerisate des Vinylpyrrolidon und Vinylacetat eignen sich sehr gut und es wurde gefunden, dass diese ganz besonders beim Spritzgussformen brauchbar sind.

Polyacrylsäure allein oder vermischt mit Additiven, wie Weichmachern, Antioxydationsmitteln und/oder Antiklebern, ergeben ebenfalls gute Ergebnisse. Die Polyacrylsäure kann auch mit anderen thermoplastischen Kunststoffen, insbesondere mit Mischpolymerisaten des Vinylpyrrolidon und Vinylacetat verwendet werden. Die Polyacrylsäure, deren Schmelzbereich bei etwa 120 - 135° C liegt, hat die sehr vorteilhafte Eigenschaft, dass sie in leicht alkalischen Medien aber nicht in sauren Medien löslich ist. Es können daher aus dieser Verbindung Kapseln oder Packungen hergestellt werden, die im Magen widerstandsfähig und schlucklöslich sind. Es ist bisher keine Kapsel bekannt, die diese Eigenschaften aufweisen.

Weiter eignen sich auch die Polymethacrylate und Mischpolymerisate der Methacrylate und besonders bevorzugt ist das Polymethacrylat des Butyl und des Dimethylaminoäthyl, das in sauren Medien löslich ist und folglich im Magen aufgelöst oder zerstört wird. Die Mischpolymerisate des Methylmethacrylats und der Methacrylsäure sind wegen ihres Gehaltes an Methacrylsäure im basischen Milieu löslich und eignen sich daher für Kapseln oder Schutzüberzüge, die sich nur im Darmtrakt auflösen oder zerteilen. Wie die anderen,

009830/1808

BAD ORIGINAL

erfindungsgemäss brauchbaren Polymerisate können auch die Polymethacrylate und deren Mischpolymerisate zusammen mit verschiedenen Additiven und mit verschiedenen anderen polymeren Stoffen, wie Polyoxyäthylenen oder Polyvinylacetat verwendet werden.

Es wurde gefunden, dass die Polyoxyäthylene mit einem Molekulargewicht von 600 000 - 4 000 000 besonders beim Warmformen gute Ergebnisse zeigen, auch dann, wenn keine Weichmacher zugegeben werden. Um die Festigkeit des Materials zu erhöhen, können zu den Polyoxyäthylenen Verstärkungsmittel, wie Silikon, Kaolin oder Kreide zugegeben werden. Diese Additive können mit anderen Kunststoffen, wie Polyacryle oder Polycarboxyvinyle verwendet werden, mit denen sie polymere Komplexe bilden.

Hydroxypropylcellulose mit einem mittleren Molekulargewicht  $M^w = 275\ 000$  hat den Vorteil, dass sie sehr gut löslich, thermoplastisch und oberflächenaktiv ist. Sie ist ferner wegen ihrer Warmfliessfähigkeit und ihrer Antiklebewirkung zum Spritzformen besonders gut geeignet. Es wurde gefunden, dass Verbindungen mit höheren Molekulargewichten, wie  $M^w = 900\ 000$  brüchig sind, während Verbindungen mit niedrigen Molekulargewichten, wie  $M^w = 75\ 000$ , weich sind. Durch die der Verbindung innewohnenden selbstschmierenden Eigenschaften wird ein Weichmacher überflüssig. Durch den Zusatz eines Antioxydationsmittels (beispielsweise des unter dem Warenzeichen Irganox 1076 bekannten Produktes) (0,2%) wird die Verfärbung bei hohen Temperaturen verhindert.

Es hat sich gezeigt, dass die Hydroxypropylcellulose auch zum Extrudieren von Platten und zum Warmformen geeignet ist. Sie ist insbesondere mit Polyoxyäthylen, den anderen Cellulosedrivaten und mit Gelantine verträglich.

Der erfindungsgemäss verwendbare Polyvinylalkohol soll eine höhere Esterzahl von beispielsweise 200 - 300 aufweisen,

009830/1808

BAD ORIGINAL

angenommen ein Hydrolyseverhältnis von 70 - 80 % molekular. Er wird mit einer Spritzpistole oder durch Auffliessen auf einen auf 320° C geheizten Dorn aufgebracht, und zwar in Form eines Pulvers, dessen Feinheit 100 - 200 Mikron beträgt. Das am besten geeignete Pulver für das Aufbringverfahren hat eine Dichte von 1,27 - 1,30 und einen Schmelzpunkt von etwa 130° C. Um eine thermische Zersetzung des Polyvinylalkohols zu vermeiden, werden zweckmässig bis zu etwa 0,4 % des obengenannten, unter dem Warenzeichen "Irganox" 1076 bekannten Antioxydationsmittels zugegeben. Bei der Bildung der Gemische werden keine Antikleber verwendet, da diese meistens oberflächenaktiv sind. Sie würden das Zusammenballen der Kunststoffpulver verzögern und damit deren Verschmelzen verlangsamen. Um die Fließfähigkeit der Kunststoffe im Schmelzzustand zu erhöhen, wird dem Polymerisat ein Weichmacher, wie Glycerin oder Propylenglykol, etwa in einer Menge von 5 % zugegeben.

Wenn zur Herstellung der Kapseln und Packungen Polyvinylalkohol verwendet wird, ist es erforderlich, das Ausgangspolymerisat sowie dessen Umwandlungsverfahren sorgfältig auszusuchen. Wird diese Sorgfalt nicht beachtet, werden häufig unlösliche oder unzerstörbare Überzüge oder Packungen gebildet, da das Ausgangsmaterial unter Umständen mehreren chemischen Umwandlungen unterliegt, und Erscheinungen, wie beispielsweise Vernetzungen auftreten.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Ausführungsbeispiele näher erläutert.

#### Beispiel 1

In einem auf 60 ° erwärmten Bandmischer wurden folgende Bestandteile gemischt:

Mischpolymerisat  
Polyvinylpyrrolidon - Vinylacetat  
(Dichte 1,27, Schmelzpunkt 165° C)

100 g

009830/1808

BAD ORIGINAL

Stearylamid (Gleitmittel)	6	Gewichtsteile
Antioxydationsmittel (bekannt unter dem Wz IRGANOX 1076)	0,4	" "
Diöctylphthalat (Weichmacher)	30	" "

Dieses Gemisch wurde auf eine auf  $170^{\circ}\text{C}$  geheizte Kolbenpresse unter einem Druck von  $1000\text{ kg/cm}^2$  gespritzt. Es wurden feste, glatte und glänzende Kapseln von einer Länge von 16,7 mm, einem Durchmesser von 6,6 mm und einer Stärke von 0,1 mm erhalten.

Auf eine mit einer flachen Ziehbank versehene Strangpresse wurden 1 mm starke Folien extrudiert, die durch Warmformen zu Kapseln ausgebildet wurden.

### Beispiel 2

In einem Schaufelmischer wurde ein aus folgenden Bestandteilen bestehendes Gemisch homogenisiert:

Polyacrylharz (Dichte 1,2; Schmelztemperatur $122 - 135^{\circ}\text{C}$ )	100	g
Stearamid (Gleitmittel)	4	Gewichtsteile
Antioxydationsmittel (Warenzeichen IRGANOX 1076)	0,4	" "

Dieses Gemisch wurde bei einer Temperatur von  $180^{\circ}\text{C}$  und einem Druck von  $1200\text{ kg/cm}^2$  auf das Material, auf eine Kolbenpresse gespritzt. Es wurden genau dimensionierte Kapseln erhalten. Dann wurden wie in Beispiel 1 Folien extrudiert, die eine Stärke von 1 mm und eine Länge von 180 mm hatten. Diese Folien waren glänzend, gleichmässig und zeigten wenig seitliches Schwinden. Die Temperaturen waren folgende:  $150^{\circ}$  auf dem Körper,  $170^{\circ}$  auf dem Kopf und  $180^{\circ}$  auf der Ziehbank.

Aus diesen Plättchen oder Folien wurden durch Warmformen die Kapseln gebildet. Auf der gleichen Strangpresse, die diesmal mit einem Rohrzieheisen versehen war, wurden Röhrchen mit



einem Durchmesser von 6,65 mm und einer Stärke von 1,10 mm extrudiert. Die Röhren wurden in Abschnitte von 16,70 mm Länge zerschnitten, von denen ein Ende mit einer Heizelektrode verschlossen wurde, derart, dass hier eine Kugelkalotte gebildet wurde.

### Beispiel 3

In einem Bandmischer, der auf 50° C erwärmt war, wurde ein Gemisch aus zwei Polymerisaten im Verhältnis 50 : 50 hergestellt, und zwar Polyacrylharz und Mischpolymerisat Polyvinylpyrrolidon/Vinylacetat.

Polyacrylharz	50	g
Mischpolymerisat Polyvinylpyrrolidon/ Vinylacetat	50	g
Stearamid (Gleitmittel)	3	g
Antioxydationsmittel (Wz IRGANOX 1076)	0,2	g
Diöctylphthalat (Weichmacher)	20	g

Nach dem Homogenisieren wurde das Gemisch bei einer Temperatur von 170° C durch Kompression geformt. Es wurden glänzende, gleichmässige, homogene und feste aber nicht brüchige Platten erhalten.

Ferner wurden aus dem Gemisch auf eine mit einer Ziehbank versehene Strangpresse 1 mm starke Folien extrudiert, die homogen, nicht klebend und glänzend waren.

Die Extrudierbedingungen waren folgende: Körper 165° C; Kopf 180° C und die Ziehbank 170° C.

Aus den Plättchen oder Folien, die durch Druck oder durch Extrudieren erhalten worden waren, wurden durch Warmformen Kapseln und selbsttragende Packungen hergestellt.

Beispiel 4

In einem Schaufelmischer wurden folgende Bestandteile miteinander vermischt:

Polymethacrylat des Butyl und des Dimethylaminoäthyl (Schmelzpunkt 122° C)	100 g
Stearamid (Gleitmittel)	4 Gewichtsteile
Antioxydationsmittel (Wz IRGANOX 1076)	0,4 " "

Geformt wurde durch Spritzen auf eine Kolbenpresse bei einer Temperatur von 160° C und einem Druck auf das Material von 1200 kg/cm<sup>2</sup>. Es wurden Kapseln der gewünschten Grösse erhalten. Aus dem gleichen Gemisch wurden mit einer mit einer Ziehbank versehenen Strangpresse 0,5 mm starke und 1 mm starke und 160 mm lange Folien extrudiert. Diese Folien waren durchscheinend und glänzend. Aus diesen Folien wurden durch Warmformen die Kapseln hergestellt.

Auf der gleichen Strangpresse, die diesmal mit einem Röhrenzieheisen versehen war, wurden Röhrchen der obengenannten Grössen extrudiert. Nach dem Abkühlen und Eichen auf einer Schablone bei 50° C wurden die Röhrchen in Abschnitte von 16,70 mm Länge verschnitten. Ein Ende eines jeden Abschnittes wurde mit einer Heizelektrode in Form einer Kugelkalotte verschlossen.

Die Bedingungen beim Extrudieren der Röhrchen waren folgende:

Heiztemperatur der Strangpresse: Körper 130° C; Kopf 150° C und Ziehbank 140° C.

Ziehgeschwindigkeit: 5 m/Min.

Es wurde auch durch Kompression geformt, wobei eine Temperatur von 160° C und ein Druck von 300 kg/cm<sup>2</sup> herrschte. Die Plättchen waren 1 mm stark, durchscheinend und glänzend.

Beispiel 5

In einem Schaufelmischer wurden folgende Bestandteile gemischt:

Polyoxyäthylen (Schmelzpunkt 70° C - Molekulargewicht 4 000 000)	100 g
Stearylamid (Gleitmittel)	5 Gewichtsteile
Antioxydationsmittel (Wz IRGANOX 1076)	0,15 " "
Titanoxyd (Füllstoff)	2 " "

Die Kapseln der obengenannten Grössen wurden bei einer Temperatur von 200° C und unter einem Druck auf das Material von 1300 kg/cm<sup>2</sup> im Spritzguss geformt. Die Kapseln behielten ihre Form nach dem Lagern. Ferner wurden in einer mit einer Ziehbank versehenen Strangpresse 1 mm starke und 1,5 mm starke Plättchen extrudiert, aus denen durch Warmformen mit Hilfe eines 16,70 mm langen Prägestempels die Kapseln hergestellt wurden.

Beispiel 6

In einem Schaufelmischer wurden folgende Bestandteile miteinander gemischt:

Hydroxypropylcellulose (Molekulargewicht 275 000; Erweichungstemperatur 130° C)	100 g
Stearylamid (Gleitmittel)	4 g
Butylhydroanisol (Antioxydationsmittel)	0,02 g

Es wurden durch Spritzen unter Druck von 880 kg/cm<sup>2</sup> und einer Temperatur von 180° C Kapseln hergestellt, die fest, durchscheinend und glänzend waren und nur wenig schrumpften und keine Verformungen aufwiesen. Die erhaltenen Kapseln waren nach 48-stündiger Lagerung bei normalen Umweltbedingungen gegen Feuchtigkeit nicht empfindlich. Sie waren

009830/1808

BAD ORIGINAL

nicht zerbrechlich.

### Beispiel 7

In einem Bandmischer wurden folgende Bestandteile miteinander gemischt:

Polyvinylalkohol Esterzahl 270, Dichte <sup>1,2</sup> , Schmelztemperatur 130° C)	100 g
Stearylamid (Gleitmittel)	4 Gewichtsteile
Antioxydationsmittel (Wz IRGANOX 1076) (2)	0,2 " "
Dibutylphthalat (Weichmacher)	10 " "
Titanoxyd (Füllstoff)	4 " "

Dieses Gemisch wurde durch Spritzen mit einer Kolbenpresse bei einer Temperatur von 190° C und einem Druck auf das Material von 1300 kg/cm<sup>2</sup> geformt. Es wurden Kapseln erhalten, die eine Länge von 16,70 mm, einen Durchmesser von 6,65 mm und eine Stärke von 1/10 mm hatten. Das gleiche Gemisch wurde in einer Strangpresse extrudiert, dessen Schnecke einen Durchmesser von 25 mm und eine Länge von 25 Durchmesser aufwies, und die mit einer Ziehbank mit 200 mm Schlitz und 2 mm Luftspalt versehen war. Die Heiztemperaturen der Strangpresse betrugen 140° C auf dem Körper, 175° C auf dem Kopf und 170° C auf der Ziehbank. Es wurden 1 mm starke und 150 mm lange Plättchen erhalten. Aus dem gleichen Gemisch, das nicht plastifiziert war, wurden bei einer Temperatur von 170° C und einem Druck von 270 kg/cm<sup>2</sup> 1 mm starke Plättchen gepresst. Diese waren fest, durchscheinend, leicht brüchig aber nicht klebend und hatten folgende mechanische Eigenschaften: Bruchbeanspruchung 350 kg/cm<sup>2</sup>; Dehnung 180 %. Die so erhaltenen Plättchen wurden durch Stempeln auf eine Tiefe von 16,70 mm umgeformt. Das obengenannte Gemisch wurde durch Verflüssigung auf einen auf 280° C vorgeheizten

Dorn aufgebracht. Auf diesem ballte sich das Pulver zusammen und bildete eine selbsttragende Hülle.

#### Beispiel 8

Als Ausgangsprodukt wurde eine Folie aus Polyvinylalkohol verwendet, das aus einem niedrig viskosen Material hergestellt war und dessen mittlere Esterzahl über 200 lag. Die auf etwa 140° C erwärmte Folie wurde im Warmformverfahren zu Packungselementen ausgebildet, deren Durchmesser etwa 10 mm und dessen Tiefe etwa 5 mm betrug. Die erhaltenen Packungen zerliefen leicht in Wasser und eigneten sich sehr gut zum Umhüllen von Medikamenten, die bei im Magen herrschenden Bedingungen freigesetzt werden müssen.

Analoge Versuche wurden mit den folgenden Gemischen durchgeführt:

(Polyvinylalkohol	90	%
(Polyvinylacetat	10	%
(Polyvinylalkohol	85	%
(Polyvinylacetat	10	%
(Glycerin	5	%
(Polyvinylalkohol	85	%
(Polymethacrylat des Butyl	7,5	%
(Polymethacrylat des Dimethylaminoäthyl	7,5	%

Die Ergebnisse mit den so hergestellten Kapseln oder Packungen waren ähnlich denen, die mit einer Folie aus Polyvinylalkohol erhalten wurden.

#### Beispiel 9

Als Ausgangsprodukt wurde ein Pulver des Mischpolymerisats aus Vinylpyrrolidon und Vinylacetat mit 40 % Vinylacetat

009830/1808

verwendet. Dieses Pulver wurde in eine auf etwa  $100^{\circ}\text{C}$  (d.h. auf den Erweichungspunkt des Mischpolymerisats) erwärmte Form gebracht. In die Form wurde ein kalter Dorn eingeführt. Durch Kriechen und Zusammenballen des Pulvers wurde ein kleiner Zylinder gebildet, dessen Enden offen waren. Der Zylinder hatte einen Durchmesser von 6,5 mm und eine Tiefe von 17 mm.

Eine solche Kapsel war in Wasser löslich.

Bei dem gleichen Arbeitsverfahren können Gemische aus dem gleichen Mischpolymerisat mit Weichmachern oder Farbzusätzen oder verschiedenen Füllstoffen, wie beispielsweise anderen Kunststoffen, wie Carboxyvinylpolymerisate, Mischpolymerisate aus Äthylen und Maleinsäureanhydrid, verwendet werden.

Die nach den oben beschriebenen Beispielen hergestellten Kapseln wurden einem Löslichkeitstest in verschiedenen Medien unterzogen, und zwar in Wasser sowie künstlichen Magensäften und Darmtraktsäften bei einer Temperatur von  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Die Kapseln wurden ständig lotrecht bewegt. Es wurde die für die Auflösung benötigte Zeit gemessen.

Zusammensetzungen der künstlichen Säfte waren folgende:

<u>Künstlicher Magensaft</u>		<u>Künstlicher Darmtraktsaft</u>	
NaCl	2 g	Kaliummonophosphat	6 800 g
Pepsin	3,2 g	Pankreatin	10 g
HCl	7 ml	NaOH 0,2 N	190 ml
destilliertes Wasser q.s.p.	1000 ml	destilliertes Wasser	600 ml

Art der Kapseln	Wasser	künstlicher Magensaft pH 1	künstlicher Saft des Darmtraktes pH 7,5	Beobachtungen
1. Polyvinylalkohol	12 mn	15 mn	20 mn	vollständige Auflösung
2. Polyoxyäthylen	15 mn	12 mn	10 mn	vollständige Auflösung
3. Polyacrylsäure	unlöslich	unlöslich	85 mn	teilweise Auflösung
4. Polymethacrylat des Butyl und Dimethylaminoäthyl	2 h	5 mn	2 h	vollständige Auflösung
5. Polyvinylpyrrolidon	12 mn	15 mn	10 mn	vollständige Auflösung
6. PVP-VA/polyacrylisch	2 h	wenig löslich	45 mn	teilweise Auflösung
7. Hydroxypropyl- cellulose	10 mn	20 mn	15 mn	vollständige Auflösung

009830/1808

Der Löslichkeitstest wurde in einer Vorrichtung durchgeführt, die den Normbestimmungen  
 USP XVI für Untersuchungen der Zersetzung von Tabletten entspricht.

1965584

Patentansprüche

1. Kapsel oder selbsttragende Packung für Medikamente, die oval rectal oder vaginal zusammen mit den Medikamenten eingenommen werden,  
dadurch gekennzeichnet, dass das Kapselmateriale sich in den physiologischen Medien, mit denen es in Berührung kommt, auflöst, zersetzt oder porös wird und aus mindestens einer thermoplastischen Verbindung, wie einem Mischpolymerisat aus Vinylpyrrolidon und Vinylacetat; Polyacrylsäure; Polymethacrylaten und Mischpolymerisaten des Methacrylats; Polyoxyäthylen mit einem Molekulargewicht von 600 000 - 4 000 000; Hydroxypropylcellulose und/oder Polyvinylalkohol mit einer Esterzahl über 200 besteht.
2. Kapsel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Kapselmateriale noch ein oder mehrere Additive, wie Weichmacher, Gleitmittel, Antioxydationsmittel, Kunststoffe und/oder Füllstoffe enthält, wobei diese Additive mit dem thermoplastischen Material verträglich und pharmazeutisch verwendbar sind.
3. Kapsel nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Kapselmateriale im Magensaft unlöslich ist aber im Darmtraktsaft gelöst, zersetzt oder porös wird und eine Kunststoffverbindung enthält, die vorwiegend Polyacrylsäure enthält.
4. Verfahren zur Herstellung von Kapseln oder selbsttragenden Packungen gemäss den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine der thermoplastischen Verbindungen gespritzt, gegossen, gepresst, warmgeformt oder in Pulverform auf eine entsprechende Form unter Schmelzen aufgebracht wird.

009830/1808

ORIGINAL INSPECTED



5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Hauptbestandteil an thermoplastischer Verbindung ein Mischpolymerisat des Vinylpyrrolidon mit Vinylacetat ist, und dass die Kapseln oder selbsttragenden Packungen durch Spritzformen hergestellt werden.
6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Hauptbestandteil der thermoplastischen Verbindung Polyacrylsäure ist, und dass die Kapseln oder Packungen durch Warmformen hergestellt werden.
7. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Hauptbestandteil der thermoplastischen Verbindung ein Polymerisat oder Mischpolymerisat von Methacrylat ist, und dass die Kapseln oder Packungen durch Warmziehen von vorher extrudierten dünnen Röhrchen hergestellt werden.
8. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Hauptbestandteil der thermoplastischen Verbindung Polyoxyäthylen ist, und dass die Kapseln und Packungen durch Warmformen hergestellt werden.
9. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Hauptbestandteil der thermoplastischen Verbindung Hydroxypropylcellulose ist, und dass die Kapseln und Packungen durch Spritzen hergestellt werden.